

公表特許公報(A)

平5-503107

公表 平成5年(1993)5月27日

Int. Cl.⁴
A 61 K 49/00
C 07 D 257/02

識別記号
C
415-4C
7019-4C

審査請求 未請求
予備審査請求 未請求
部門(区分) 3(2)

(全13頁)

発明の名称 新規磁気共鳴造影剤

特許 願 平3-517858

特許出 願 平3(1991)9月10日

特許文提出日 平4(1992)5月13日

国際出 願 PCT/US91/06531

国際公開番号 WO92/04919

国際公開日 平4(1992)4月2日

優先権主張 1990年9月13日米国(US) 581,861

発明者 ラジャゴパラン, ラガヴァン

アメリカ合衆国、63043 ミズーリ州、メリーランド・ハイフ、
インソン・コート 1301

発明者 ヴァンデルワープ, ドナルド・ア
ール

アメリカ合衆国、63367 ミズーリ州、レイク・セント・ルイス、
オーベルニユ ナンバー8

出願人 マリンクロフ・メデイカル・
インコーポレイテッド

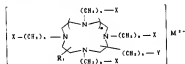
アメリカ合衆国、63134 ミズーリ州、セント・ルイス、マクグネ
ル・ブルバード 675、ビーオーボックス 5840

代理人 弁理士 田澤 博昭 外2名

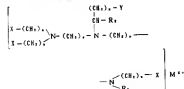
指定国 A T(広域特許), A U, B E(広域特許), C A, C H(広域特許), D E(広域特許), D K(広域特許), E S(広域特許), F R(広域特許), G B(広域特許), G R(広域特許), I T(広域特許), J P, L U(広域特許), N L(広域特許), S E(広域特許)

特許(内容に実質なし)
請求の範囲

1. 原子番号21-28, 42-44, 58-70の常磁性金属イオン類と適切な配位剤との両性イオン錯体で、前記金属イオンおよび前記配位剤によって供与されるプラスおよびマイナスの電荷の総数が等しいような両性イオン錯体。
2. 下記の環状構造式1:



または、環状構造式2.



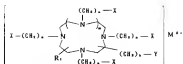
(式中、R₁は、水素、アルキル、アリル、セノールまたはポリヒドロキシアルキル、セノールまたはポリアリル

コキシアルキル、およびシリル、ノアルキルからなる群から選択される; Xは、水素、アルキル、アリル、セノールまたはポリヒドロキシアルキル、セノールまたはポリアリルコキシアルキル、およびシリル、ノアルキルからなる群から選択される; Yは、R₁と同一または異なってもよく、または、-(CH₂)_n-であることもできる; Xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リン酸、ヒドロゲンホスホネート、およびヒドロゲンホスフェートからなる群から選択される陽イオン基である; yは、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオン基である; Mⁿ⁺は、2+, 3+または4+の原子価を有する元素の常磁性イオンである; nは、1乃至6の範囲である; mは、6乃至10の範囲である; xは、6乃至10の範囲である; およびyは、2乃至5の範囲である)からなる両性イオン錯体。

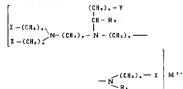
3. 前記常磁性イオンが、Gd³⁺, Dy³⁺, Fe³⁺, および Mn²⁺であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の両性イオン錯体。

4. 前記常磁性イオンが、Gd³⁺, Dy³⁺, Fe³⁺, および Mn²⁺であることを特徴とする請求の範囲第2項に記載の両性イオン錯体。

5. 原子番号21-29, 42-44, または58-70の常磁性イオン類の両性イオン錯体で環状構造式1:



または、置換構造式2、



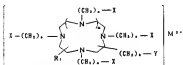
(式中、R₁は、水素、アルキル、アリール、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される) R₂は、水素、アルキル、アリール、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される) R₃は、R₁と同一または異なってもよく、または、-(CH₂)_n-Xであることもできる; Xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン

酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスファートからなる群から選択される陰イオン基である; nは、アンモニウム、ホスモニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオン基である; M⁴⁺は、2+, 3+または4+の原子価zを有する元素の常価性イオンである; mは、1乃至6の範囲である; nは、1乃至2の範囲である; kは、0乃至10の範囲である; およびpは、2乃至5の範囲である) を有する両性イオン錯体のMR I有数量および製剤学的に許容可能な媒体からなる組成物への反応に適した診断用組成物。

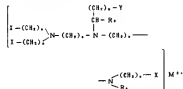
6. 前記常価性イオンが、Gd³⁺、Er³⁺、Fe³⁺、およびMn²⁺であることを特徴とする請求の範囲第5項に記載の診断用組成物。

7. 前記媒体およびキレート化常価性イオン錯によって供与されるプラスおよびマイナスの電荷の総数が等しいことを特徴とする請求の範囲第5項に記載の組成物への反応に適した診断用組成物。

8. 図平番号21-23, 42-44, または56-58の常価性イオン類の両性イオン錯体で置換構造式1、



または、置換構造式2、



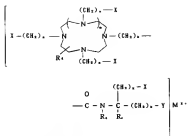
(式中、R₁は、水素、アルキル、アリール、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される) R₂は、水素、アルキル、アリール、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される) R₃は、R₁と同一または異なってもよく、または、-(CH₂)_n-Xであることもできる; Xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン

酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスファートからなる群から選択される陰イオン基である; nは、アンモニウム、ホスモニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオン基である; M⁴⁺は、2+, 3+または4+の原子価zを有する元素の常価性イオンである; mは、1乃至6の範囲である; nは、1乃至2の範囲である; kは、0乃至10の範囲である; およびpは、2乃至5の範囲である) を有する両性イオン錯体のMR I有数量および製剤学的に許容可能な媒体を組成物へ供与すること、および次に前記組成物をMR I事業者に供すること、それによって少なくとも前記組成物のI部分と反応することからなるMR I診断手技実施方法。

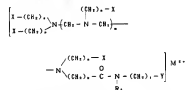
9. 前記常価性イオンが、Gd³⁺、Er³⁺、Fe³⁺、およびMn²⁺であることを特徴とする請求の範囲第8項に記載のMR I診断手技実施方法。

10. 前記媒体およびキレート化常価性イオン錯によって供与されるプラスおよびマイナスの電荷の総数が等しいことを特徴とする請求の範囲第8項に記載のMR I診断手技実施方法。

11. 下記の置換構造式3:



または、直鎖式構造式4、

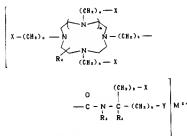


[式中、R₄基類は、同一または異なってもよく、水素、アルキル、アリル、アシル、セノまたはポリヒドロキシアルキル、セノまたはポリ-アルコキシアル

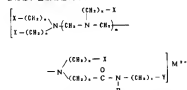
キル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される；R₄は、水素、アルキル、アリル、アシル、セノまたはポリ-ヒドロキシアルキル、セノまたはポリ-アルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される；xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオン基である；yは、アンモニウム、ホスモニウム、およびスルホモニウムからなる群から選択される陽イオンである；Mⁿ⁺は、2+, 3+または4+の原子価を有する元素の常磁性イオンである；nは、1乃至6の範囲である；mは、8乃至12の範囲である；kは、8乃至10である；およびtは、2乃至10の範囲である]からなる両性イオン結晶。

12. 前記常磁性イオンが、Cd²⁺, Dy³⁺, Fe³⁺, および Mn²⁺であることを特徴とする請求の範囲第11項に記載の両性イオン結晶。

13. 原子番号21-26, 42-44, または58-78の常磁性イオン類の両性イオン結晶で現状構造式1、



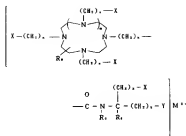
または、直鎖式構造式4、



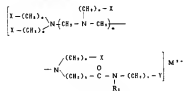
[式中、R₄基類は、同一または異なってもよく、水素、アルキル、アリル、アシル、セノまたはポリヒドロキシアルキル、セノまたはポリ-アルコキシアル

キル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される；R₄は、水素、アルキル、アリル、アシル、セノまたはポリ-ヒドロキシアルキル、セノまたはポリ-アルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される；xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオン基である；yは、アンモニウム、ホスモニウム、およびスルホモニウムからなる群から選択される陽イオンである；Mⁿ⁺は、2+, 3+または4+の原子価を有する元素の常磁性イオンである；nは、1乃至6の範囲である；mは、8乃至12の範囲である；kは、8乃至10である；およびtは、2乃至10の範囲である]からなる両性イオン結晶のM/R比が重量および原子等分に許容可能な範囲からなる医薬動物への投与に基いた医薬用途化合物。

14. 原子番号21-26, 42-44, または58-78の常磁性イオン類の両性イオン結晶で現状構造式1、



または、直鎖構造式4、

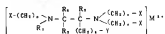


(式中、R₁、R₂は、同一または異なっているもよく、水素、アルキル、アリル、アシル、セノ-またはポリ-ヒドロキシルアルキル、セノ-またはポリ-アルコキシアルキル、およびアルシノアルキルからなる群から選

択される；R₃は、水素、アルキル、アリル、アシル、セノ-またはポリ-ヒドロキシルアルキル、セノ-またはポリ-アルコキシアルキル、およびアルシノアルキルからなる群から選択される；xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リン酸、ハイドロゲンホスフェート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオンである；yは、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオンである；Mⁿ⁺は、2+、3+または4+の原子価を有する元素の無機性イオンである；nは、1乃至6の範囲である；xは、0乃至2の範囲である；yは、0乃至10である、およびtは、2乃至10の範囲である）を有する両性イオン錯体のM/R1有数量および錯断学的に許容可能な錯体を錯断動物へ授与すること、および次に錯断動物をM/R1平位に供すること、それによって少なくとも前記錯断動物の1部分を錯断することからなるM/R1錯断手段実施方法。

15. 錯断無機性イオンが、Gd³⁺、Dy³⁺、Fe³⁺、およびMn²⁺であることを特徴とする請求の範囲第14項に記載のM/R1錯断手段実施方法。

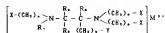
16. 下記の直鎖錯断構造式3、



水素、アルキル、アリル、アシル、セノ-またはポリ-ヒドロキシルアルキル、セノ-またはポリ-アルコキシアルキル、およびアルシノアルキルからなる群から選択される；xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リン酸、ハイドロゲンホスフェート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオンである；yは、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオンである；nは、1乃至6の範囲である；xは、0乃至10の範囲である；およびR₃は、水素、アルキル、アリル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシル、セノ-またはポリ-ヒドロキシルアルキル、セノ-またはポリ-アルコキシアルキル、アルシノアルキル、および-(CH₂)₂-Xからなる群から選択される）を有する両性イオン錯体のM/R1有数量および錯断学的に許容可能な錯体からなる錯断動物への授与に連した錯断手段。

17. 錯断無機性イオンが、Gd³⁺、Dy³⁺、Fe³⁺、およびMn²⁺であることを特徴とする請求の範囲第16項に記載の錯断手段。

18. 原子番号21-29、42-44、または58-70の常磁性イオン錯の両性イオン錯体で直鎖錯断構造式5、



(式中、R₁、R₂は、同一または異なっているもよく、

本発明は、結晶性固体材料 (M R) に透射光および、さらに偏光には、M R 透過のための方法および結晶性材料に関する。

発明された M R 技術では、結晶およびラジオ波放射線を用い、ある原子核を抽出することが可能である。結晶性材料を極めて良好に分解し、結晶性材料の断面ディスプレイを提供する点において、それは、いくつかの点では、X線コンピュータ断層撮影 (C T) に類似している。作成されたイメージは、現在使用されているように、結晶および結晶におけるプロトン密度分布およびノイズまたはそれらの緩和時間のマップを生成する。M R 技術では電磁放射線を用いて測定しているので、非破壊性であることが利点である。

M R 現象は1946年に発見されたが、Lautbur の最初の所報 (Nuclear Magnetic Resonance, 131, 189-191 (1971)) の結果、最近になって初めて体内構造のマッピング手段として応用されるようになった。使用される磁場およびラジオ周波数場に関連したいかなる公知の現象も基本的に欠如しているもので、懸念される固体に対して繰り返しスキャンすることができようになっている。標準的スキャン平面に加えて (軸、冠状面および矢状面)、斜角

(式中、R、距離は、同一または異なっているとしてもよく、水素、アルキル、アリール、アシル、モノまたはポリヒドロキシアルキル、モノまたはポリアルコキシアルキル、およびアミノアルキルからなる群から選択される) Xは、カルボン酸、エステル、ホスホン酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオンである; Yは、アミノエウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオンである; nは、1乃至5の範囲である; kは、0乃至10の範囲である; およびR、は、水素、アルキル、アリール、アシル、ヒドロキシ、アルコキシ、モノまたはポリヒドロキシアルキル、モノまたはポリアルコキシアルキル、アミノアルキル、および (2R) -Xからなる群から選択される) を有する両性イオン錯体の M R 1 増強量および結晶学的に許容可能な結晶性を含む動物へ投与すること、および次に前記動物を M R 1 手技に供すること、それによって少なくとも前記動物の1部分を測定することからなる M R 1 診断手技実施方法。

21. 前記動物性イオンが、 Gd^{3+} 、 Dy^{3+} 、 Fe^{3+} 、および Ni^{3+} であることを特徴とする請求項20項に記載の M R 1 診断手技実施方法。

平行スキャン平面と同様に選択できる。

M R 1 実験において、試料中の核種 (例、プロトン) を高周波に均一な磁場において適当なラジオ周波数 (R F) エネルギーで照射する。これらの核種は励起するに伴い、核はその後励起状態の固有周波数の R F を放射する。核の固有周波数は、かけた磁場に依存する。

公知の原理によれば、適切なスピンを有する核は、磁場をかけて (B、一般にガウス単位またはテラ (10¹²) ガウス) 単位で表される) 励起されると、その磁場の方向に配向する。プロトンの場合、これらの核は1テラの磁場強度で42.8MHzの固有周波数で共振運動を行う。この固有周波数は、放射線の R F パルスがこの核を励起し、磁場方向外側に正味の励起を供給させると見なすことができ、この励起の度合いはパルス励起時間とエネルギーによって決定される。R F パルス後、核は「緩和」すなわち、励起と平衡に戻り、固有周波数の放射線を放出する。放出された放射線の強度は、2種の緩和時間、すなわち、外部からかけられた磁場方向と平衡に戻るまでに核が置かれた時間であるスピン-格子緩和時間すなわち緩和時間 T₁ と、とそれぞれのプロトンスピンの固有周波数であった緩和運動の消失に関連したスピン-スピン緩和時間 T₂ を特徴とする。こうした緩和時間は、異なる種の動物中において種々の体積、器官および組織について決定されている。

M R 1 においては、スキャン平面とスライス厚を選択できる。この選択によって、高品質の断面、短時間および矢状断面が生成される。M R 1 設備に全く動作性の部分がないことで、高い信頼性が得られるようになる。C T では X線減衰係数値と造影コントラストが決定されるのに対して、M R 1 信号には少なくとも5種の異なる変数 (T₁、T₂、プロトン密度、パルススキャンスおよびフロー) が関与することであるという事実と照らし合わせて、M R 1 は、組織特性を選択的に調べるために C T よりも高い能力を有していると考えられている。たとえば、組織中の T₁ および T₂ 緩和時間は動物組織組織試料中で増大組織に比べて数割の 2 (2) だけ一般に長いことが示されている (Dandekar, サイエンス (Science), 171, 1151 (1971))。

M R 1 は、器官および/または組織の常態的生理化学的変化に対するその感受性の故に、異なる組織型を識別することができ、かつ、組織の電子密度差に対してのみ感受性である X線または C T によっては検出できない物理化学的変化を誘発する所を抽出することができると論議されている。

上記にも述べたように、主なイメージングパラメータの2つが緩和時間 T₁ および T₂ である。プロトン (または他の適切な核) について、これらの緩和時間は、核の環境 (例、結晶、温度等) によって影響を受ける。こ

これらの2種の緩和時間常数は、基本的に、最初に付与されたラジオ周波数エネルギーが周辺環境に伝達されるガニズムである。このエネルギー消失が最も顕著の速度は、青銅性である他物によって影響を受けることができる。これらの富電子性を取り込んだ化合物は、周辺プロトンの下、および、性質を実質的に変化させることができる。ある与えられた化合物の富電子性度の程度は、それが存在する内部の環境の関数である。

一般に、原子番号23から29, 42から44および58から70までの元素類と2番または3番のイオン種は、MR I 線コントラストとして有効であることがわっている。このようなイオン種として適宜なものとして、クロム(Ⅱ)、マangan(Ⅱ)、マンガン(Ⅲ)、鉄(Ⅱ)、鉄(Ⅲ)、コバルト(Ⅱ)、ニッケル(Ⅱ)、銅(Ⅱ)、プラセオジウム(Ⅲ)、ネオジウム(Ⅲ)、サマリウム(Ⅲ)およびイットリウム(Ⅲ)が挙げられる。それらの極めて強い磁気セオメントの故に、ガドリニウム(Ⅲ)、チルビウム(Ⅲ)、ジスプロシウム(Ⅲ)、ホルミウム(Ⅲ)およびエルビウム(Ⅲ)が好適である。ガドリニウム(Ⅲ)イオン種は、MR I コントラスト剤として特に好適である。

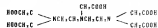
前記2価または3価の金属性イオン類が、通常、有機配位化合物との錯体の形態で投与されている。このような錯体類は、前記の金属性イオン類を可溶性、無毒の形態で

ふと気が悪いだされた。

これらの細胞膜は、通常の水性性膜中で実質的に解離しない。DTPAと他のガドリニウム錯体は近接の電荷をも持ち、一方、EDTAおよびDOTAのガドリニウム錯体は正味の電荷-1を有しており、前者は、一般に可溶性物質として投与される。このような性質として典型的なものには、ナトリウムおよびナトリウムアルゲルケート錯体である。このような性質を改変することには、ある不利な点もある。これらの錯体はインビトロ(in vitro)濃度上昇させ、そして浸透圧を特異的に差し、それによって、次に、腫瘍および他の望ましくない反応が起る。

上記の不規則な年を回避するかまたは無意味とした不規則イオン性や中性の炭化性金属イオン陰陽性を設計するた
めに、努力した。この目的は、一般に、炭化物の1個以
上の遊離カルボン酸基を中性のイオン化不可能系に変換
することによって達成された。たとえば、 $\text{C}_{60}\text{Q}(\text{OH})_{98}$
、米国家標準第 6,687,654号および第 6,687,655号において、DTPA 前体のアルキルエステルおよびアルキルアミド誘導体をそれぞれ示している。同様に、公開された
3eas から米国特許第 6,826,673号は、DTPA のモノー
およびポリヒドロキシアルキルアミド誘導体および炭化
性イオンの炭化剤としてのそれらの用途を開示してい
る。また、それは、塩化した金属錯体を DTPA および

提供し、かつ、造形手段を、体からのそれらの速やかな排他を促進する。Griesら、米国特許第4,547,443号は、従来のアミノカルボン酸触媒剤との種々の有機性イオン類との錯体を開示している。Griesらが開示した好適な錯体は、ジエチレントリアミン五酢酸(“DTPA”)とのガドリニウム(Ⅲ)錯体である。この錯体は、式

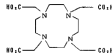


によって表すことができる。

ガドリニウム (II) のような常磁性イオン類は、D T P A、式：



によって表されるエチレンジアミン四酢酸（“EDTA”）、および：



によって置かれるチトラアザシクロデカン-N, N', N'', N''' ("DTA")と無関係結晶型を形成す

マイナス電荷の総計がゼロとなるように置換酸化剤に有機陽イオン類を共有結合で付着させることによって、達成である。

新記憶化剤中における付加型置換基の性質は、組織特異性に対して重要なインパクトを有することがある。親水性性体は間接性液中に溶解される傾向があり、一方、親油性性体は細胞と会合する傾向がある。したがって、親水性の差によって、本化合物類のいろいろな応用が生ずることになる。たとえば、Weinmannら、[A.J.R.](#)、[142](#)、679(1984年3月) およびBeauchampら、[A.J.R.](#)、[145](#)、825(1984年3月) 参照。

したがって、膜イオン交換剤として使用するため高親水性イオン性の新規でかつ構造上多岐にわたるイオン性かつ中性の樹脂体が引き続いて必要とされている。さらに、緩衝性および透過性に優れた高度に安定な樹脂体を開発することが当該技術で必要とされている。

野 漢 庚 施 們

本発明によると、構造式 I-5 の化合物は磁気共鳴映
像 (MRI) 剤としての使用に適すると考えられる。こ
れらの製剤は下記の実施例で説明される多段階法によっ
てつくられ、例えば心筋動脈造影、冠動脈造影、大動
脈造影、脳一末梢血管造影、関節造影、静脈性腎
血管造影、及び尿路上皮癌などの腫瘍の正確な診断に用
いられる。さらに本発明により、前述の本発明の組成物

を固気内爆炸薬剤として、薬物学的に容認される塩体と
共に含む反運動産物がつくられる。

こうしてつくられた医薬品候補物は、本実験の化学的
的所望量及び毒性レベルに容認される程度及びこの方式に満
たした感応性、流動状態に臨時的又は漸進的に投与する
その後の運動量増加で MDR1 を行い、それによってそ
の流動状態の減少なくとも一部を兩性化するところから
なる MDR1 阻害剤実用化に用いられる。このような阻害
剤は、薬物体内に容認される濃度増高及び、併用する、酸化ナ
トリウムのような電解質も含むことができる。詳細な条件
によると、この組成物はさらに生理的に容認される無毒性
カチオンで置換可能、塩化物又はその他の適切な無毒無
害一又は無機性キレートノリガンドとの無害な錯形
錯化合物を含む一形態でこのようなことによって、安全性を高
めることができる。このような体系的に容認される無毒
性カチオンとしてはカルシウムイオン、マグネシウムイ
オン、銅イオン、亜鉛イオンとがあり、それらの錯合
物も含まれる。カルシウムイオンが好まれる。

薬物学的に管理される薬物としては、注射に適したもの、例えばトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（及びその塩）、ホスファート、クエン酸塩、重炭酸塩などの緩衝液溶液、注射用滅菌水、生理的食塩水、及び正常血漿カチオン、Ca、Na、K、Mgなどの塩化物及び/又は重炭酸塩を含む平衡イオン溶液がある。その他

の薬学辞典でレミントン (Remington) 著、「調剤の実用 (Practice of Pharmacy)」第10版、例えば、170ページに記載されている。図体は、キレート剤、例えば少量のエチレンジアミン四酢酸、カルシウムニオトラウム塩、又はその他の薬物学的に容認されるキレート剤を含むことがである。

非結晶的組成物は遠隔照射してもよいし、多量の非結晶的組成物と混ぜて全身照射することもできる。

紙工分野のための材料は、消費者には公知のように種々様々である。概してこのような材料は、何数量の主要性イオン陽離化合物を水溶液又は懸濁液の形で含む媒体である。このような紙工的材料は、任意に緩衝剤、表面活性剤、チキネットローブ剤などを含む。紙工分野のための組成物は芳香族及び、脂質親和受容性を高めるためのその他の成分を含むこともある。

この診断用試薬は、測定対象物質を所要濃度より高めるための有効性が期待される。このような量は、使用する物質は女性イオン化合物によって、尿排出量を増やす器官とは無縁。使用する材料は健康な女性によって広く変動する。そして、尿排出量は女性イオン化合物の0.01ないし約0.001M/kgを体重量の範囲である。好適な尿排出量は女性イオン化合物0.05ないし約0.5M/kgを体重量の範囲である。尿排出量は約0.5ないし約100M/kg、より好適には約1.0ないし約200M/kgの女性イオン

合計/kg患者体重の範囲である。

本発明の新規のMR⁺塩形成は所望の特性をもつ特異な基質を合わせをもっている。化合物は生理学的に高い溶解性を示す。この高い溶解性は薬物の製剤を容易にし、それによって、投与必要量を少なくすることができ、化合物の双陰イオン特性はこの製剤用薬物の透過性を低下させ、それによって不都合な降離及びその他の副作用を防止する。

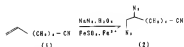
本発明の新剤用組成物は一般的方法で用いられる。毒性が可逆化を導くのに十分な量の組成物を温血動物に全体的に投与するか、血液化すべき器官又は組織に局所的に投与し、それらの動物を適切な制限下で飼育して産する。本発明の双活性イオン化合物は、動物体内にこの化合物が貯まらない時間留まるように投与される。ただし通常はこれより短い、及びこれより長い滞留時間が容認される。組成物及び投与の方法によって得られる顕著な副作用は、これを認めることが判明した。

本発明は、新規的でない下記の実施例によってさらに詳細に説明される。

实施例 1

アミノペンチル-EDTA (6) の製法

A. 5, 6-ジアジド-1-シアノヘキサン (2) の製
法



固体 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.8 g, 0.12 mol) を水 30 ml に溶解し、1 リットル 三頸コルベンに入れ、それから希釈の目的で CH_3OH 40 ml を加えた。希釈した溶液を氷浴中に置き、0 °C に冷やした。

その後その希釈した溶液に生の 4-シアノ-1-ヘキセン(4.36 g, 0.04 mol)を加え、それから $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ (9.6 g, 0.002 mol) を加えた。混合物を再び 0℃ に冷却した。

固体 FeSO_4 (26 g, 0.08 mol) を水 75 ml に溶解し、別のコ
ートに入れた。氷冷した H_2O_2 (20%) も別の付加的コ
ートに入れて液保存した。

希釈した溶液に、 FeSO_4 塩酸液 5 ml 部を加え、その調液の温度を約 60℃ に保ちながらその過酸化物を滴下した。 FeSO_4 溶液及び過酸化物の添加が完了した後、反応混合物を約 15 分間攪拌した。その結果、TLC によって過酸化物の安全な過剰が証明された。

その反応混合物を水200mlで希釈し、 CH_2Cl_2 100ml
で4回抽出した。

有機層を水で洗い、乾燥し、蒸発すると、5, 6-ジ
アロドール-1-オンアノキサンの結晶が得られた。(5.3g; 収率

88N) ; これはできるだけ真直に用いられた。というのはジアジドは一晩放置すると無色になるからである。

B. 8. 7-ジアミノヘプタンニトリル (3) の製造



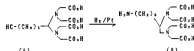
CH₃OH(50ml)中、5. 6-ジアジド = 1-シアノノヘキサン(5.2g, 0.026mol)の溶液をリンドラー触媒(7g)上で30ポンド(33.5kg)の圧力で、約12時間水素化した。溶液をセラライトを通して濾過し、新鮮なリンドラー触媒4gを加えた。それからその溶液を30ポンドの圧力で約12時間水素化した。

触媒を蒸発させ、残留物を減圧で100-110℃で(Ergalrohr)蒸留すると、8. 7-ジアミノヘプタンニトリルが無色油として得られた(2g, 収率48%)。IRは、-CN基の損失がないことを示した。

C. 8. 7-[N, N, N', N'-テトラカルガキシメチルアミノ]ヘプタンニトリル (5) の製造

ル(100ml)に溶解した。沈澱物をブナーロートを通して濾過し、乾燥し、無色固体(m.p. 275-284℃)2gを得た(収率50%)。核磁気共鳴(NMR)スペクトル及び元素分析共に、構造と一致した。

D. アミノベンチル-EDTA (6) の製造



固体8. 7-[N, N, N', N'-テトラカルガキシメチルアミノ]ヘプタンニトリル(1.5g, 4×10⁻³mol)をCH₃CO₂Hに溶解し、3気圧(45psi(2.14kg/cm²))で24時間水素化した。

その溶液からP10, 触媒(400mg)を濾過し、濾液を蒸発乾燥した。

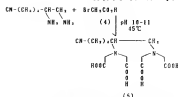
残留物をイオン交換樹脂(BIO-RAD-セラムート型, AG1×8, 200-400メッシュ)によって精製すると、純化合物614mgが得られた。

実施例I

アミノベンチル-EDTAのガドリニウム錯化合物 (7) の製造

水(5ml)中リガンド(0.5g)と酸化ガドリニウム(6.22g)の混合物を45-70℃に20時間加熱した。1N

特表平5-503107 (8)



水11ml中ブロム酢酸(5.9g, 0.0423mol)の溶液に、NaOH溶液(8.0 17ml中3.4g)を加えて、pHを約7又は7.5に調整した。

それから8. 7-ジアミノヘプタンニトリル(1.41g, 0.01mol)を一度に固え、混合物を45℃に加熱した。上記のように調整したNaOH溶液でpHを10と11の間に保持した。

pHは約3時間で安定し始めた。上記のように調整した残るNaOH溶液を混合物に加え、室温(25℃)で2時間攪拌した。

溶液を高濃度とし、残留物を水20mlとメタノール100mlに溶解した。

その溶液をBIO-RADイオン交換樹脂(ホルメート型)で処理し、異化物質イオンを除去した。

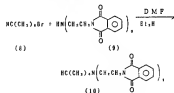
その溶液を濾過及び蒸発した後、残留物を純メタノー

NaOHでpHを7.0に調整し、淡黄色溶液をチャコール(1g)で処理し、濾過した。濾液をゆすり乾燥させるると白色固体が得られた。

実施例II

8-[7-アミノノヘキシル]イミノ]ビスエチレンジアミン(14)の製造

A. 6-シアノノヘキシル]ビス(2-フタリリジエチル)アミン(10)の製造

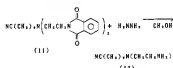


DMF(120ml)中、6-ブromoノヘキシルシアナイド(1)(13.88g, 0.073mol)、ビス(2-フタリリジエチル)アミン(2)(26.52g, 0.073mol)、及びトリエチルアミン(7.37g, 0.073mol)の混合物を100℃で20時間加熱した。

冷却後、生成した溶液を濾過して固え、濾液を氷(1000ml)中に注いだ。水溶液をジクロロメタン(2×200ml)で抽出し、含した有機相をエーテルで洗い、Na₂SO₄上で乾燥した。減圧で溶液を除去すると、無色

成物〔10〕が得られた：これをシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにかけた（ヘキサン—30%酢酸エチル／ヘキサン勾配溶出）。不純フラクションを再クロマトグラフィーにかけると、〔10〕が合計14.1g（41%）、油として得られた。

生成物はTLCで単一のスポットであることが証明され、IR及び¹H NMRスペクトルは推定された構造(10)と一致した。

B. (8-シアノヘキシル) ビス (2-アミノエチル)
アミン (12) の製法

アミン (3) (13.8 g, 0.423 mol) 及びセドラジン (3.15 g, 0.467 mol) のメタノール (150 ml) 溶液を 1.5 時間還流し、一晩放置した。減圧下で溶媒を除去し、残留物を水 (200 ml) に取り、 HCl で pH 2 にした。

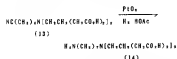
比較を繰返して除去し、塩酸を固体NaOHで塩基性にする。溶液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンで抽出した(4×50ml)。

金一上を有膜性組織を32.50、上下軟骨とし、減圧下で蒸

度)は、全数4.1点(55%)の得度(5)が得られた。

生成物はTLC上に単一のスポットして証明された（エタノール，7% aq NH₃ 4:1，-シリカプレート）。カーボンNMRスペクトル（c-174）は想定された構造（5）と一致した。

ロ. (((1-アミノヘプタル)イミノ)ビス(エチレンニトリロ)) 四熱酸(8)の製造



ニトリル (5) (0.85 g, 0.0811 mol) の酢酸 (50 ml) 溶液を酸化白金 (0.15 g) で処理し、45 psi (2.16 kg/cm²) で一晩水素化した。

それからセライトを通して濾過することによって触媒を除去し、フィルターベッドを水で洗った。

底層を減圧下で除去すると粗生成物が得られ、それを SiO_2 - F_2 系イオン交換樹脂カラムでクロマトグラフィーにかけた。水で洗脱すると純粋な (6) が得られた (0.70g, 92%)。生成物は TLC 上で単一のスポットとしてあらわれた。プロトン及びカーボン NMR スペクトルは標準 (6) と一致した。

要された。精製物をKagelrohr 蒸留すると純粋な (4)

が、0.07mol/gにおいて120-140℃【ボット温度】の間で
黒まる黒色透明な液体(4.1g, 63M)として得られた。

IR 及び NMR スペクトルを比較された構造と一致した。

G. $\{(\{8\text{-シアノヘキシル}\})_{10}\text{ノ}\} = \text{ビス(エチレントリロ)} = \text{阻熱剤(5)の製造}$



クロル酢酸 (7.9 g, 0.474 mol) の水 (20 ml) 溶液を必要量の水酸化ナトリウム (5.92 g, 0.148 mol) 水 (30 ml) 溶液の添加によって中和した。

ジアミン (4) (3.72g, 0.0195mol)を加え、溶液を45℃で7時間加熱した。この期間中、極少NaOH溶液の添加によって溶液のpHを10-11の間に保持した。

室温で2日間攪拌後、濃HClを加えてpHを7にし、減圧下で溶媒を除去した。残留物を熱メタノール(300ml)に割り、過濾した。

減圧下でメタノールを除去すると、黒い固體 (5) が得られた。この物質を 2 グラム バッチで、 $\text{SiO}_2\text{-}8\text{ad Ag}$ $1 \times \text{R}$ イオン交換樹脂ホルメート型の $2 \times 30\text{cm}$ カラムでクロマトグラフィーにかけると (装置産出、 $\text{R} = 1$ 分)

實施例 IV

[illegible]

DOTA (15) のリジン誘導体を, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1977, 77, 581 に記載の Krajcarck 及び Tucker の方法をわずかに変えた方法を用いて合成した。

一般的合成としては、遊離型DOTA (0.17g, 0.28mmol) 及びトリエチルアミン (1.15mmol) の混合物 (説明例) を室温に冷し、イソブチルクロロカルボネート (0.29mmol) を滴下し、その後過剰量 (2.97mmol) の6-アミノ-N-2-(4-ベンジロキシカルボキシル) テトラアミノカルボン酸を加えた。

カルボベンジルオキシ基 (CBZ) を触媒的水素化によって除去する。

生成した混合物を30分間攪拌し、それから濾過する。
存在するDMSOを減圧下で除去する。

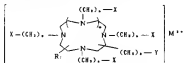
上記を考慮すれば、本発明のいくつかの目的は達せら
れる。

上記化合物及び方法には、本発明の範囲を点検することなく種々の変更が加えられることができるから、上記説明に含まれる又は添付の図に示される事例はすべて例証的であって、制限的ではないことは当然である。

要 約

本発明は、新規錯化剤および有機性イオン型と錯化剤の錯体を提供する。結果として生成した金属錯体は正味の電荷ゼロを有し、「両性イオン錯体」といわれる。この両性イオン錯体は、好適には、適切な錯化剤と原子番号21-29、42-44、58-70の有機性金属イオン錯体であり、前記金属イオンおよび前記錯化剤によって供与されたプラスおよびマイナスの電荷の総数が等しいようになっている。このような錯体は、下記の式によって示すことができる。

錯体構造を有する両性イオン錯体は、式1:

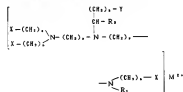


式1

(式中、R₁は、水素、たとえばメチルまたはエチル(親油性を低下させるためにメチルが好適である)のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなシル、たとえばジドロキシメチルまたはジドロキシプロピル(水溶性を増加させるためジドロキシプロピルが好適である)のようなモノ-

またはポリ-ヒドロキシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル(親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である)のようなモノ-またはポリ-アルコキシアルキル、および、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロプリオニル(propionyl)アミノメチルのようなアルアミノアルキルからなる群から選択される; nは、1乃至6の範囲であるが、最も好適には1である; mは、9乃至12の範囲であるが、最も好適には9または1である; kは、9乃至16の範囲であるが最も好適には1である; M^{z+}は、2+, 3+または4+の原子価を有する元素の有機性イオンである; xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオン基である; およびyは、アンセニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陰イオン基である)によって例示される。x、yおよびzの上記に規定されたそれぞれの電荷は、有機性金属錯体中におけるそれらの総電荷量が常にゼロであるように選択される。たとえば、もし前記の有機性金属がガドリニウムであり、xがカルボン酸陰イオンであり、yがアンセニウム陰イオンであれば、その場合、前記両性イオン錯体は、z=3+、(4) x=-4、y=1+を有し、正味の全体の電荷はゼロとなるであろう。

錯体構造を有する別の両性イオン錯体は式2:



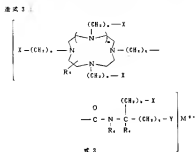
式2

(式中、R₁は、水素、たとえばメチルまたはエチル(親油性を低下させるためにメチルが好適である)のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなシル、たとえばジドロキシメチルまたはジドロキシプロピル(水溶性を増加させるためジドロキシプロピルが好適である)のようなモノ-またはポリ-ヒドロキシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル(親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である)のようなモノ-またはポリ-アルコキシアルキル、およびたとえばアセチルアミノメチルまたはプロプリオニル(propionyl)アミノメチルのようなアルアミノアルキルからなる群から選択される; xは、上記の式1に記載と同様である; yは、上記の式1に記載と同様である; nは、上記の式1に記載と同様である; およびp群は、同一または異なる

てもよく、2乃至5の範囲であるが、最も好適には2である; R₂は、水素、たとえばメチルまたはエチル(親油性を低下させるためにメチルが好適である)のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなシル、たとえばジドロキシメチルまたはジドロキシプロピル(水溶性を増加させるためジドロキシプロピルが好適である)のようなモノ-またはポリ-ヒドロキシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル(親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である)のようなモノ-またはポリ-アルコキシアルキル、および、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロプリオニル(propionyl)アミノメチルのようなアルアミノアルキル、および、-(CH₃)_n-Xからなる群から、前記有機性イオンの原子価により選択される、およびkは、上記の式1に記載と同様であるが、最も好適には0である; およびM^{z+}は、上記の式1に記載のような原子価を有する元素の有機性イオンである)に例示される。式2におけるx、yおよびzの原子価は、有機性金属錯体中におけるそれらの総電荷量が常にゼロであるように同様に選択される。たとえば、もし前記の有機性金属がガドリニウムであり、xがカルボン酸陰イオンであり、yがアンセニウム陰イオンであれば、その場合、式2に規定された両性イオン錯体は、z=3+、(4) x=-4、y=1+を有し、正味の

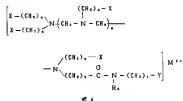
の全体の電荷はゼロとなるであろう。もし前記金属イオンがマンガンであれば、 $x=2+$ 、(3) $x=3$ 、 $y=1+$ を有し、正味の全体の電荷はゼロとなるであろう。

本発明のその他の両性イオン錯体は、下記の様式で表す。



1式中、 R_1 、基は、同一または異なってもよく、水素、たとえばメチルまたはエチル（親油性を低下させるためにメチルが好適である）のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなアシル、たとえばヒドロキシメチルまたはジヒドロキシプロピル（水溶性を増加させるためジヒドロキシプロピルが好適である）のようなセノーまたはポリ-ヒドロ

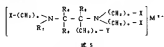
キシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル（親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である）のようなセノーまたはポリ-アルコキシアルキル、および、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロピオニル（propionyl）アミノメチルのようなアシルアミノアルキルからなる群から選択される。および x 、 y 、 z 、 n 、 m および k は、それぞれ、上記の式1に記載と同様である）によって、および関係様式4：



1式中、 R_4 は、水素、たとえばメチルまたはエチル（親油性を低下させるためにメチルが好適である）のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなアシル、たとえばヒドロキシメチルまたはジヒドロキシプロピル（水溶性を増加させるためジヒドロキシプロピルが好適である）のようなセノーま

たはポリ-ヒドロキシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル（親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である）のようなセノーまたはポリ-アルコキシアルキル、および、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロピオニル（propionyl）アミノメチルのようなアシルアミノアルキルからなる群から選択される。および x 、 y 、 z 、 n 、 m および k は、それぞれ、上記の式1に記載と同様である。および 1 は、2乃至10の範囲にある；その際、 k および 1 は同一または異なってもよいが、好適には 1 でありかつ 1 は 2 である）によって、示される。

本発明のもうひとつの両性イオン錯体は、下記の関係様式5：



1式中、 R_1 、基は、同一または異なってもよく、水素、たとえばメチルまたはエチル（親油性を低下させるためにメチルが好適である）のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなアシル、たとえばヒドロキシメチルまたはジヒドロキシプロピル（水溶性を増加させるためジヒドロキシプロピルが好適である）のようなセノーまたはポリ-ヒドロ

キシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル（親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である）のようなセノーまたはポリ-アルコキシアルキル、および、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロピオニル（propionyl）アミノメチルのようなアシルアミノアルキルからなる群から選択される。および x 、 y 、 z 、 n および k は、それぞれ、上記の式1に記載と同様である；および 1 は、水素、たとえばメチルまたはエチル（親油性を低下させるためにメチルが好適である）のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなアシル、ヒドロキシメチル、たとえばメトキシエチルのようなアルコキシル、たとえばヒドロキシメチルまたはジヒドロキシプロピル（水溶性を増加させるためジヒドロキシプロピルが好適である）のようなセノーまたはポリ-ヒドロキシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル（親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である）のようなセノーまたはポリ-アルコキシアルキル、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロピオニル（propionyl）アミノメチルのようなアシルアミノアルキル、および $-(\text{CH}_2)_m - \text{X}$ からなる群から選択される）によって示される。

上記の5つの式式において、好適な化合物類は、置換アルキル、アルコキシル、アリル、アンル、セノーま

